

УДК 616.12-008.331.1-02:616.136.7-007.271]-085.

<https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-163-170>

Для цитирования: Хромова Н.Ю., Малекин С.И., Гаврилова С.А., Котелевцев С.В., Котелевцев Ю.В. Антигипертензивные свойства дикалиевой соли 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-3-фосфатидовой кислоты у крыс с вазоренальной гипертензией. *Бюллетень сибирской медицины*. 2018; 17 (4): 163–170.

Антигипертензивные свойства дикалиевой соли 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-3-фосфатидовой кислоты у крыс с вазоренальной гипертензией

Хромова Н.Ю.¹, Малекин С.И.¹, Гаврилова С.А.², Котелевцев С.В.², Котелевцев Ю.В.³

¹ Государственный институт органической химии и технологии
Россия, 111123, г. Москва, шоссе Энтузиастов, 23

² Московский государственный университет (МГУ) имени М.В. Ломоносова
Россия, 119991, г. Москва, Ломоносовский пр., 27/1

³ Исследовательский центр функциональной геномики и интегративной физиологии, Сколковский институт науки и технологии
Россия, 143025, Московская область, Одинцовский район, дер. Сколково, ул. Новая, 100

РЕЗЮМЕ

Цель. Синтез и исследование антигипертензивных свойств дикалиевой соли 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-3-фосфатидовой кислоты (ГМКФ) нового водорастворимого предшественника фактора активации тромбоцитов (ФАТ) на основе ранее синтезированного гидрофобного соединения 1-гексадецил-2-алкилкарбамоил-глицерина (ГАГ), обладающего пролонгированными антигипертензивными свойствами.

Материалы и методы. Синтез препарата был проведен с использованием фосфорилирования 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-глицерина хлоридом фосфора в присутствии триэтиламина. Строение и чистота полученного соединения подтверждены данными спектров ЯМР. Антигипертензивное действие препарата исследовалось у самцов белых аутбредных крыс с вазоренальной гипертензией, вызванной наложением зажима на почечную артерию и удалением второй почки.

Результаты. Препарат в дозах 0,1; 0,5; 1 и 5 мг/кг приводил к резкому снижению артериального давления у гипертензивных крыс до 50% от исходного с постепенным его восстановлением до начального уровня. В отдельных случаях наблюдалось неполное восстановление давления с последующей его стабилизацией на пониженном по отношению к исходному уровню. Препарат обладал высокой токсичностью с $LD_{50} = 3$ мг/кг.

Заключение. Дикалиевая соль ГМКФ обладает антигипертензивными свойствами и значительной токсичностью.

Ключевые слова: артериальное давление, антигипертензивный препарат, фактор активации тромбоцитов.

✉ Котелевцев Сергей Васильевич, e-mail: Kotelevtsev@yandex.ru.

ВВЕДЕНИЕ

По данным Министерства здравоохранения РФ, в 2017 г. смертность от сердечно-сосудистых заболеваний унесла жизни 858 тыс. человек, что на 5% меньше, чем годом ранее. Уровень смертности достиг минимума с начала десятилетия. Повышенное артериальное давление (АД) является основным фактором риска смертности от инфаркта и инсульта. В значительной мере снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний обусловлено широким применением современных антигипертензивных препаратов, мировой рынок которых исчисляется десятками миллиардов долларов [1].

В настоящее время для лечения гипертонии применяются ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, диуретики различных классов, кальциевые антагонисты, β -блокаторы и в меньшей мере препараты центрального механизма действия. Тем не менее у значительной доли больных не удается добиться нормализации артериального давления даже при комбинировании нескольких классов препаратов. Этим обусловлен интерес академических лабораторий и фармацевтических компаний к поиску новых классов соединений, на основе которых могут быть созданы препараты, контролирующие артериальное давление.

Фактор активации тромбоцитов (ФАТ) является многофункциональным высокоактивным регулятором не только свертывания крови и иммунных процессов [2], но также обладает выраженным действием на систему регуляции артериального давления через процессы сократимости стенок сосудов, проницаемости сосудистой стенки для жидкости, контроль сердечного выброса, гломерулярной фильтрации и ионного гомеостаза [3, 4]. Примечательно, что в клетках крови и эндотелии синтез ФАТ осуществляется путем ремоделинга фосфатидилхолина, в то время как в мезангиальных клетках почек он синтезируется *de novo* из алкил-ацетил-глицерина (ААГ) [5]. Кратковременное гипотензивное действие ФАТ и его производных [6–8], в частности ААГ [9], было показано три десятилетия назад.

Ранее нами был синтезирован стабильный аналог ААГ, содержащий алкилкарбамоильную группу, устойчивую к гидролизу инактивирующими ФАТ ацетилгидролазами – 1-алкил-2-алкилкарбамоил-глицерины (рис. 1) [10]. Проведенные исследования показали, что эти препараты при пероральном однократном введении постепенно и на пролонгированный, не менее 2 сут, срок

снижают АД у крыс с вазоренальной гипертензией. Аналогичные результаты были получены для спонтанно гипертензивных крыс линии SHR, развитие артериальной гипертензии у которых детерминировано генетически (эта линия является моделью первичной артериальной гипертензии, или гипертонической болезни человека). Синтетические стабильные предшественники ФАТ вызывали выраженное снижение АД, которое достигало максимума приблизительно через 50 мин после введения препарата. В течение 1 ч после введения препарата среднее АД в опытной группе максимально падало в среднем на (26 ± 5) мм рт. ст., или на $(17 \pm 3)\%$, ($p < 0,05$) по сравнению с исходными фоновыми значениями среднего АД (151 ± 4) мм рт. ст. и было ниже, чем среднее АД у крыс контрольной группы на 28 мм рт. ст.

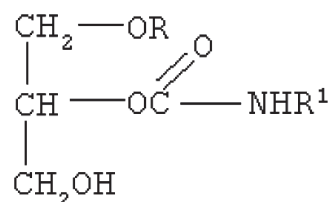


Рис. 1. Препараты, обладающие пролонгированной антигипертензивной активностью: 1-алкил-2-алкилкарбамоилглицерины с общей формулой, где: R – углеводородный радикал – $(\text{CH}_2)_n \text{CH}_3$ ($n = 10-18$), R^1 – метил, этил

Fig. 1. The drugs possess prolonged antihypertensive activity: 1-alkyl-2-alkylkarbamoylglycerol with the general formula, R-hydrocarbon radical – $(\text{CH}_2)_n \text{CH}_3$ ($n = 10-18$), R^1 – methyl, ethyl

Наряду со снижением АД введение препаратов вызывало тахикардию, которая достигала максимума приблизительно через 15 мин после введения препаратов. Частота сердечных сокращений (ЧСС) повышалась в 1,4 раза ($p < 0,05$) по сравнению с исходными фоновыми значениями и была выше, чем ЧСС у крыс контрольной группы в 1,3 раза.

Кроме этого было показано, что гипотензивные свойства 1-О-гексадецил-2-О-метилкарбамоил-глицеринов не обусловлены прямым действием на клетки сосудов и, вероятно, вовлекают иные механизмы регуляции давления. Вместе с тем 1-О-гексадецил-2-О-метилкарбамоил-глицерины снижают амплитуду сокращений, индуцированных инкубацией в низкоосмотической среде у нормотензивных, но не гипертензивных крыс, что свидетельствует о возможном вовлечении натрий-калий-хлор-котранспорта (NKCC)

в механизмы действия этих препаратов [11]. Все эти препараты были гидрофобными и вводились или в растворе в оливковом масле, или в виде липосом.

Цель данной работы – синтез и исследование водорастворимого аналога этих препаратов, а также изучение его антигипертензивных свойств. Мы надеялись, что новый препарат наряду с антигипертензивными свойствами будет обладать и меньшей токсичностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Синтез дикалиевой соли 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-3-фосфатидовой кислоты (рис. 2).

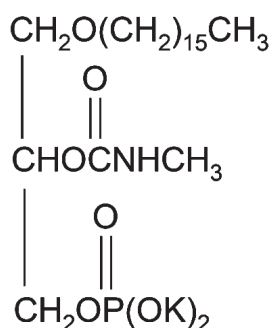


Рис. 2. Дикалиевая соль 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-3-фосфатидовой кислоты

Fig. 2. Bi-potassium salt of 1-hexadecyl-2-methylcarbamoyl-phosphatidic acid

К 15 г (9,7 ммоль) хлорокиси фосфора в 10 мл сухого хлороформа при 0–3 °С при перемешивании прикапывают в течение 0,5 ч 1 г раствора (2,7 ммоль) 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил) глицерина и 1 г (9,8 ммоль) триэтиламина в 30 мл сухого хлороформа. Реакционную смесь перемешивают 0,5 ч и затем при 0–3 °С добавляют 20 мл насыщенного водного раствора бикарбоната калия.

Далее раствор выдерживают при перемешивании в течение 1 сут при комнатной температуре. Затем отделяют хлороформенный слой, а водный слой дополнительно экстрагируют хлороформом (2 раза по 20 мл). Объединенный хлороформенный раствор упаривают в вакууме, к остатку добавляют 20 мл ацетона, полученный осадок отделяют, высушивают в вакууме и получают 1,2 г (84%) дикалиевой соли 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-3-фосфатидовой кислоты (рис. 2). Строение и чистота подтверждены данными спектров ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) ¹H, ³¹P и ¹³C. Спектры ¹H-, ¹³C-ЯМР (δ, м.д.) получены на

спектрометре Bruker AM-360 на частотах 360,13 и 90,58 мГц соответственно. Внутренний эталон для ядер ¹H, ¹³C – тетраметилсилан, для ³¹P – 85%-я фосфорная кислота.

Для исследования гипертензивного действия препарата у самцов белых крыс Wistar массой 237–341 г моделировали вазоренальную гипертензию. Крыс наркотизировали хлоралгидратом (0,4 г/кг), после чего вскрывали брюшную полость, удаляли одну почку и накладывали зажим на почечную артерию второй. После операции крыс в течение 1,5 мес содержали в обычных условиях вивария.

Для исследования действия препарата крысам под наркозом (хлоралгидрат 0,4 г/кг) имплантировали полиэтиленовые катетеры в бедренную вену и сонную артерию, выводя их под кожей на холку животного. После имплантации крыс содержали в отдельных клетках в течение 3 сут.

В день исследования крысу помещали в прозрачный куб, к венозному катетеру на холке подключали линию для инфузии препарата, к артериальному – линию для записи АД. В канал для записи давления постоянно проводили инфузию гепарина в дозе 0,25 ЕД/мин. Препарат (ГМКФ) разводили в физиологическом растворе и вводили болюсно в дозах 0,1; 0,5; 1 или 5 мг/кг (объем инфузии 0,3–0,4 мл).

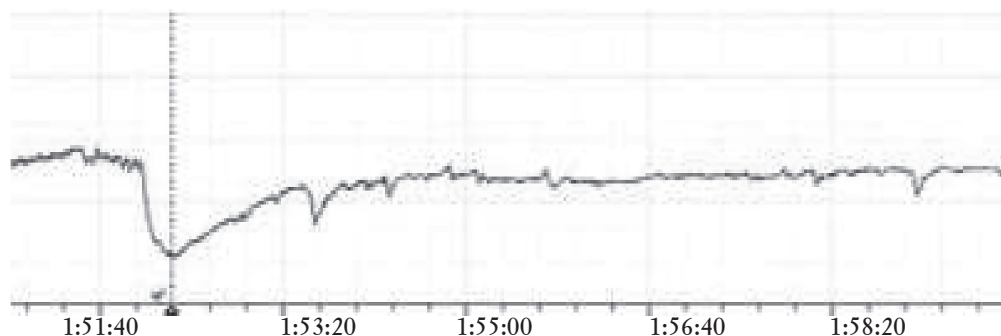
Артериальное давление записывали и обрабатывали с помощью программы PowerGraph (Россия). Достоверность различий оценивали с помощью критерия Стьюдента в программе Statistica. Достоверность отклонения максимального снижения давления по сравнению с контролем соответствовала вероятности $p < 0,001$ [12].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После введения препарата мы наблюдали двухфазный ответ изменения АД двух типов. На первой фазе длительностью 1–5 мин у всех животных наблюдалось быстрое снижение АД. Во второй фазе продолжительностью 5–30 мин наблюдалось постепенное увеличение АД либо до исходного уровня (ответ I типа), либо до уровня ниже исходного (ответ II типа) (рис. 3, 4).

Среднее артериальное давление выше 130 мм рт. ст. в покое зафиксировали у 16 крыс, которых отнесли к группе гипертензивных. Среди них у трех животных значение среднего АД превысило 170 мм рт. ст. В группе нормотензивных оперированных крыс среднее значение АД составило 105,3 мм рт. ст., в контрольной группе – 103,6 мм рт. ст. (табл. 1, 2).

Артериальное давление, отн. ед.
Blood pressur, relative units

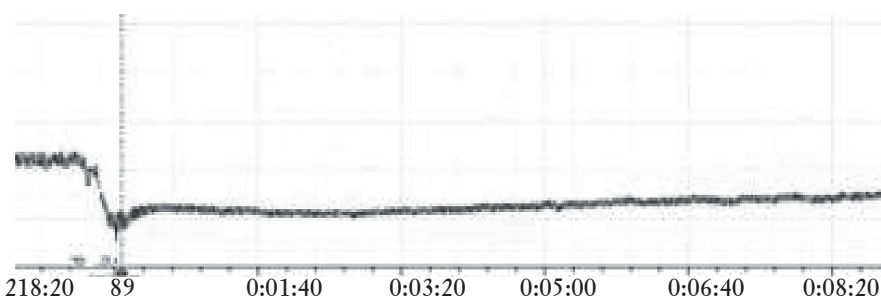


Время, одно деление – одна минута
Time, minutes

Рис. 3. Типичный ответ I типа (умеренная гипертензия, доза препарата 1 мг/кг)

Fig. 3. The typical response of the type, (dose 1 mg/kg)

Артериальное давление, отн. ед.
Blood pressur, relative units



Время, одно деление – одна минута
Time, minutes

Рис. 4. Типичный ответ II типа (доза препарата 1 мг/кг)

Fig. 4. The typical response of the type II (dose 1 mg/kg)

Т а б л и ц а 1
Table 1

Артериальное давление у крыс с вазоренальной гипертензией и нормотензивных крыс после введения дикалиевой соли 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-3-фосфатидовой кислоты в дозе 0,1 мг/кг веса, ответ I типа, $M \pm m$ Blood pressure in rats with renovascular hypertension and normotensive rats after injection of bi-potassium salt of 1-hexadecyl-2-methylcarbamoyl-phosphatidic acid, the dose of 0.1 mg/kg weight, the answer of the first type			
Группа Group	До введения Before injection	Максимально сниженное давление Minimum blood pressure	Стабилизация (после 25 мин) Stabilization
Гипертензивные оперированные крысы, $n = 11$ Hypertensive rats after operation, $n = 11$	$155,0 \pm 21,1^*$	$74,5 \pm 13,5^*$	$144,1 \pm 19$
Нормотензивные оперированные крысы, $n = 5$ Normotensive rats after operation, $n = 5$	$105,3 \pm 19,1^*$	$55,1 \pm 10,1^*$	$101,1 \pm 11,3$
Контрольная группа, $n = 3$ Control group, $n = 3$	$103,6 \pm 11,5^*$	$58,0 \pm 9,3^*$	$97,0 \pm 10,5$

* $p < 0,001$

Т а б л и ц а 2

T a b l e 2

Артериальное давление у крыс с вазоренальной гипертензией и нормотензивных крыс после введения дикалиевой соли 1-гексадецил-2-(метилкарбамоил)-3-фосфатидовой кислоты в дозе 0,1 мг/кг веса, ответ II типа, $M \pm m$

Blood pressure in rats with renovascular hypertension and normotensive rats after injection of bi-potassium salt of 1-hexadecyl-2-methylcarbamoyl-phosphatidic acid, the dose of 0.1 mg/g weight, the answer of the second type

Группа Group	До введения Before injection	Максимально сниженное давление Minimum blood pressure	Стабилизация (после 25 мин) Stabilization (after 25 minutes)
Гипертензивные оперированные крысы, $n = 5$ Hypertensive rats after operation, $n = 5$	165,0 \pm 23,4*	78,5 \pm 12,5*	105,1 \pm 18,0
Нормотензивные оперированные крысы, $n = 5$ Normotensive rats after operation, $n = 5$	106,4 \pm 19,1*	55,1 \pm 10,1*	66,1 \pm 13,3
Контрольная группа, $n = 3$ Control group, $n = 3$	108,6 \pm 2,5*	58,0 \pm 7,4*	77,0 \pm 13,6

* $p < 0,001$

Введение препарата в дозе 0,1 мг/кг у 11 крыс с гипертензией вызвало ответ I типа, причем длительность первой фазы не превысила 3 мин. У трех крыс с гипертензией возник выраженный ответ II типа со стабильным снижением АД до 50% от исходного уровня.

Введение препарата в дозе 0,5 мг/кг вызвало появление ответа II типа у двух крыс из 11 (одна нормотензивная, одна контрольная). В остальных случаях возник ответ I типа, более выраженный, чем при введении меньшей дозы.

Введение препарата в дозе 1 мг/кг вызвало наиболее продолжительный ответ I типа (до 30 мин) и три случая ответа II типа. Кроме того, у двух гипертензивных крыс, ранее показавших ответ II типа при более низких дозах препарата, АД закрепилось на новом, более низком уровне.

Препарат в дозе 5 мг/кг вызвал наибольшее по амплитуде падение АД в первой фазе, однако ее длительность в случаях восстановления давления (обычно кратковременного) оказалась меньше, чем при введении 1 мг/кг. В 90% случаев после короткого восстановления или стабилизации АД возникало падение АД до критического уровня с летальным исходом.

Полученные данные указывают на снижение пролонгированного действия полученного гидрофильного препарата ГМКФ в сравнении с его гидрофобными аналогами типа ГАГ, описанными нами ранее [10]. Это может быть вызвано более быстрым выведением ГМКФ. Вариативность пролонгированного ответа (тип II) может объясняться различиями в скорости дефосфорилирования ГМКФ до ГАГ и дальнейшей его трансформации в стабильный аналог ФАП. Описанный нами ответ I типа соответствует данным, приве-

денным в работе [9] для 1-алкил-2-ацил-глицерина, кратковременное действие которого, вероятно, вызвано быстрым гидролизом ацильной группы ацилгидролазами. Изучение различных механизмов действия ФАП на сердечно-сосудистую систему описано в систематическом обзоре G. Montrucchio и соавт. [13]. Быстрое гипотензивное влияние ГМКФ аналогично действию липидных агонистов рецептора ПАФ, опосредованному через вазодилатационный эффект, а также благодаря снижению фракции выброса левого желудочка. Таким образом, на основании структурного сходства и сходства механизма действия, можно предположить, что действие ГМКФ опосредовано рецепторами ФАП.

Исследования ФАП сигнальной системы описаны в недавней монографии Ф. Снайтера [14], который внес значительный вклад в развитие этой области. В последнее время наблюдается возобновление интереса к процессам, регулируемым ФАП, как к потенциальным мишеням терапевтического вмешательства при различных патологиях, включая онкогенез, иммунологические нарушения, болезни центральной нервной системы [15–17].

Показанное нами снижение артериального давления у крыс с почечной гипертензией под действием ГМКФ, водорастворимого предшественника стабильного аналога ФАП, позволяет надеяться на создание менее токсичного антигипертензивного препарата нового класса.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Авторы заявляют об отсутствии финансирования при проведении исследования.

СООТВЕТСТВИЕ ПРИНЦИПАМ ЭТИКИ

Исследование одобрено этическим комитетом по био-медицинской этике МГУ им. М.В. Ломоносова.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. <https://www.credenceresearch.com/press/global-angiotensin-converting-enzyme-ace-inhibitors-market>.
2. Koltai M., Hosford D., Guinot P., Esanu A., Braquet P. Platelet activating factor (PAF). A review of its effects, antagonists and possible future clinical implications (Part I). *Drugs*. 1991; 42 (1): 9–29.
3. Juncos L.A., Ren Y.L., Arima S., Ito S. Vasodilator and constrictor actions of platelet-activating factor in the isolated microperfused afferent arteriole of the rabbit kidney. Role of endothelium-derived relaxing factor/nitric oxide and cyclooxygenase products. *J. Clin. Invest.* 1993; 91(4): 1374–1379.
4. McMurtry I.F., Morris K.G. Platelet-activating factor causes pulmonary vasodilation in the rat. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 134 (4): 757–762.
5. Lypez-Novoa J. M. Potential role of platelet activating factor in acute renal failure. *Kidney Int.* 1999; 55 (5): 1672–1682.
6. Goldstein B.M., Gabel R.A., Huggins F.J., Cervoni P., Crandall D.L. Effect of platelet activating factor (PAF) on blood flow distribution in the spontaneously hypertensive rat. *Life Sci.* 1984; 35 (13): 1373–1378.
7. Hubbard J.W., Cox R.H., Lawler J.E., Blank M.L., Snyder F. Cardiac output and peripheral vascular resistance during intravenous infusion of 1-hexadecyl-2-acetyl-sn-glycero-3-phosphocholine in conscious normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 1985; 49 (3): 459–462.
8. Yamanaka S., Miura K., Yukimura T., Okumura M., Yamamoto K. Putative mechanism of hypotensive action of platelet-activating factor in dogs. *Circ. Res.* 1992; 70 (5): 893–901.
9. Blank M.L., Cress E.A., Snyder F. A new class of antihypertensive neutral lipid: 1-Alkyl-2-acetyl-sn-glycerols, a precursor of platelet activating factor. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1984; 118 (1): 344–350.
10. Malekin S.I., Kotelevtsev S.V., Gavrilova S.A., Fadyukova O.E., Golubeva A.V., Grinchenko M.I., Koshelev V.B., Kotelevtsev Y.V., Hamet P., Orlov S.N. Long-term normalization of blood pressure in SHR and 1-kidney 1-clip rats by synthetic precursor of stable PAF analogue without systemic effects in normotensive rats. *Pathophysiol. Off. J. Int. Soc. Pathophysiol. ISP.* 2011; 18 (2): 151–157. DOI: 10.1016/j.pathophys.2010.08.001.
11. Гусакова С.В., Рыдченко В.С., Смаглий Л.В., Плотников М.Б., Чернышева Г.А., Тарасова О.С., Орлов С.Н. Влияние синтетического аналога фактора активации тромбоцитов 1-алкил-2-алкилкарбомуилглицерина на сократительные свойства сосудистых гладкомышечных клеток. *Артериальная гипертензия*. 2017; 23 (5): 373–382. [Gusakova S.V., Rydchenko V.S., Smaglii L.V., Plotnikov M.B., Chernysheva G.A., Tarasova O.S., Orlov S.N. Influence of synthetic analog of platelet activating factor 1-alkyl-2-alkylcarbomoilglycerine on vascular smooth muscle cell contractile properties. *Arterialnaia gipertonii*. 2017; 23 (5): 373–382 (in Russ.)].
12. Тюрин Ю.Н., Макаров А.А. Статистический анализ данных на компьютере. М.: ИНФРА, 1998: 528. [Tyurin Yu.N., Makarov A.A. Statistical analysis of the data on your computer. Moscow: INFRA Publ., 1998: 528 (in Russ.)].
13. Montruccio G., Alloati G. & Camussi G. Role of platelet-activating factor in cardiovascular pathophysiology. *Physiol. Rev.* 2000; 80 (4): 1669–1699. doi.org/10.1152/physrev.2000.80.4.1669.
14. Snyder F. Platelet-activating factor and related lipid mediators. Springer Science & Business Media, 2013: 1–492. DOI: 10.1007/978-1-4684-5284-6.
15. Cunningham F.M. Lipid Mediators. Elsevier, 2016: 395.
16. Papakonstantinou V.D., Lagopati N., Tsilibary E.C., Demopoulos C.A., Philippopoulos A.I. A review on platelet activating factor inhibitors: could a new class of potent metal-based anti-inflammatory drugs induce anticancer properties? *Bioinorganic Chemistry and Applications*. 2017: 6947034. DOI: 10.1155/2017/6947034.
17. Liu Y. et al. Current understanding of platelet-activating factor signaling in central nervous system diseases. *Mol. Neurobiol.* 2017; 54 (7): 5563–5572. DOI: 10.1007/s12035-016-0062-5.

Поступила в редакцию 15.08.2018

Подписана в печать 09.11.2018

Хромова Наталья Юрьевна, канд. хим. наук, вед. науч. сотрудник, Государственный институт органической химии и технологии, г. Москва.

Малекин Сергей Иванович, д-р хим. наук, профессор, вед. науч. сотрудник, Государственный институт органической химии и технологии, г. Москва.

Гаврилова Светлана Анатольевна, канд. биол. наук, доцент, факультет фундаментальной медицины, МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва.

Котелевцев Сергей Васильевич, д-р хим. наук, вед. науч. сотрудник, биологический факультет, МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва.

Котелевцев Юрий Васильевич, канд. хим. наук, профессор, Сколковский институт науки и технологии, дер. Сколково, Московская область.

(✉) Котелевцев Сергей Васильевич, e-mail: Kotelevtsev@yandex.ru.

УДК 616.12-008.331.1-02:616.136.7-007.271]-085.

[https://doi.org/ 10.20538/1682-0363-2018-4-163-170](https://doi.org/10.20538/1682-0363-2018-4-163-170)

For citation: Khromova N.Y., Malekin S.I., Gavrilova S.A., Kotelevtsev S.V., Kotelevtsev Yu.V. Hypotensive effect of bi-potassium salt of 1-hexadecyl-2-methylcarbamoyl-phosphatidic acid in rats with renovascular hypertension. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2018; 17 (2): 163–170.

Hypotensive effect of bi-potassium salt of 1-hexadecyl-2-methylcarbamoyl-phosphatidic acid in rats with renovascular hypertension

Khromova N.Y.¹, Malekin S.I.¹, Gavrilova S.A.², Kotelevtsev S.V.², Kotelevtsev Yu.V.³

¹ State Research Institute of the Organic Chemistry and Technology
23, Shosse Entuziastov, Moscow, 111024, Russian Federation

² Lomonosov Moscow State University
27/1, Lomonosovsky Av., 1119991, Moscow, Russian Federation

³ Research Center for Functional Genomics and Integrative Physiology, Skolkovo Institute of Science and Technology
100, Novaia Str., Skolkovo, Odintsovo District, Moscow Region, 143025, Russian Federation

ABSTRACTS

The study describes the synthesis and hypotensive effects of stable platelet activation factor (PAF) precursor 1-hexadecyl-2-methylcarbamoyl-phosphatidic acid (HMCP) on outbred Wistar rats with 1-kidney 1-clip (1K1C) renovascular hypertension. Intravenous injection of 0.1, 0.5, 1 and 5 mg/kg HMCP resulted in a sharp decline of up to 50% of MAP with subsequent restoration to initial level. In some hypertensive 1K1C rats HMCP has a prolonged effect with blood pressure stabilized at 75% of initial level after 30 min post injection. HMCP was toxic at higher doses with a LD50 around 3 mg/kg.

Key words: platelet activation factor (PAF), arterial hypertension, renal hypertension, alkyl acyl glycerol, alkyl acyl phosphatidic acid, 1-hexadecyl-2-methylcarbamoyl-phosphatidic acid.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

SOURCE OF FINANCING

The authors state that there is no funding for the study.

CONFORMITY WITH THE PRINCIPLES OF ETHICS

The study was approved by the local ethics committee under Lomonosov Moscow State University.

Received 15.08.2018

Accepted 09.11.2018

Khromova Natalia Y., PhD, Senior Researcher, State Institute of Organic Chemistry and Technology, Moscow, Russian Federation.

Malekin Sergey I., DChSc, Professor, Senior Researcher, State Institute of Organic Chemistry and Technology, Moscow, Russian Federation.

Gavrilova Svetlana A., Associate Professor, Lomonosov Moscow State University, Faculty of Fundamental Medicine, Moscow, Russian Federation.

Kotelevtsev Sergey V., DChSc, Senior Researcher, Lomonosov Moscow State University, Faculty of Biology, Moscow, Russian Federation.

Kotelevtsev Yuri V., PhD, Professor, Research Center for Functional Genomics and Integrative Physiology, Skolkovo Institute of Science and Technology, Moscow Region, Russian Federation.⁴

(✉) **Kotelevtsev Sergey V.**, e-mail: Kotelevtsev@yandex.ru.